

11237
212

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



TESIS

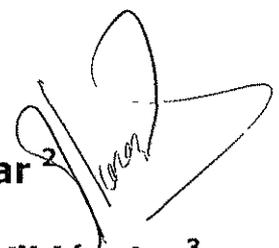
**"TUMORES DE TALLO CEREBRAL. SOBREVIDA
OBTENIDA A DIFERENTES ESQUEMAS DE
TRATAMIENTO. EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS"**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
PRESENTA:

TESISTA: Dra. Mónica Manrique Valle ¹

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Enrique López Aguilar ²

ASESOR METODOLÓGICO: Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola ³



- 1. Residente de cuarto año de la especialidad en Pediatría
- 2. Pediatra oncólogo
- 3. Pediatra. Maestra en Medicina

SERVICIO DE ONCOLOGÍA, HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN S.XXI IMSS
AV. CUAUHEMOC 330. COLONIA DOCTORES, MÉXICO, D.F.
TELÉFONO: 56.27.69.00
2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002

I. M. S. S. C. M. N.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA
OCT. 8 2002
D. PTO. DE ENSEÑANZA
E IN ESTY A I. N





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
5. OBJETIVOS	10
6. MATERIAL Y MÉTODOS	11
7. RESULTADOS	13
8. DISCUSIÓN	16
9. CONCLUSIONES	18
10. BIBLIOGRAFÍA	19
11. ANEXOS..	21

La Dirección General de Bibliotecas de la
"Fundación" en formato electrónico e impreso el
"de mi trabajo recepcional.
DIRE Marique Valle
Monica
FECHA 09.10.02
Marique Valle

Manrique M, López E, Vildósola A. Tumores de tallo cerebral. Sobrevida obtenida a diferentes esquemas de tratamiento. Experiencia de diez años.

LUGAR DE ESTUDIO: Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, S. XXI México.

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

INTRODUCCIÓN: A pesar de que la sobrevida global (SG) y libre de progresión tumoral (SLP) de los tumores supra e infratentoriales ha mejorado por los nuevos esquemas de quimioterapia neoadyuvante, se ha visto que la sobrevida de los pacientes con tumores de tallo todavía es muy pobre. En otros países se ha reportado mortalidad muy elevada hasta del 100% a un año de diagnóstico.

OBJETIVO: Comparar la sobrevida global y libre de progresión tumoral de los pacientes con tumores de tallo cerebral del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional S. XXI manejados con cuatro esquemas de tratamiento a lo largo de diez años.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado por imagen y/o biopsia de tallo cerebral en el período comprendido desde enero de 1990 hasta diciembre de 2001 que recibieron algún tipo de tratamiento por parte del servicio de Oncología. Se obtuvo la siguiente información: sexo, edad, estado nutricional y manifestaciones clínicas del paciente al diagnóstico, tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico; histología, esquema terapéutico recibido, fecha de defunción, y en su caso fecha de recaída, fecha de última consulta y estado de salud en la última consulta. Para el análisis se utilizó la estadística descriptiva con frecuencias simples y medidas de tendencia central, estadística comparativa para ver comparabilidad de los grupos al inicio; así como cálculos de sobrevida de acuerdo al método actuarial y comparación de las cuatro curvas de sobrevida con la prueba de log-rank.

RESULTADOS: El grupo 1 (RT + nitrosureas): 20 pacientes, 9 del sexo masculino y 11 femenino (M:F: 0.8:1), una media aritmética de edad de 7.2 años, y una SG a 5 años del 29%. El grupo 2 (RT+ ICE), de 31 pacientes con una relación M:F de 1.5:1, y una media aritmética de edad de 7.5 años. la SG a 5 años fue de 18%. El grupo 3 (RT+ Carbo-VCR-fluvastatina) n=15, 6 hombres y 9 mujeres, relación M:F: 0.6:1, y una media de edad de 5.4 años. La SG fue de 50% a 5 años. El grupo 4 (RT+ ICE temozolamida), con 4 pacientes: 3 hombres y 1 mujer, relación M:F de 3:1 y una media de edad de: 8.5 años. La SG fue de 50% pero a 18 meses.

INTRODUCCIÓN

Actualmente los tumores del sistema nervioso central (SNC) en niños constituyen el segundo lugar en frecuencia de los tumores diagnosticados en Estados Unidos, siendo los astrocitoma y el meduloblastoma los más frecuentes (60%) así como los astrocitomas cerebelares y supratentoriales. Se sitúan en la primera causa de mortalidad de todas las neoplasias en niños. ^(1, 2)

En México, en particular en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI, los tumores de SNC en general ocupan el segundo lugar en frecuencia de las neoplasias con 12.2% a partir de su registro en 1996, y su mortalidad varía de acuerdo al grupo de edad, ocupando el sexto lugar en causas de mortalidad en la etapa preescolar, y el noveno en la etapa escolar y adolescencia. ⁽³⁾

Los tumores que se originan en el tallo cerebral conforman aproximadamente el 20% de los tumores de SNC entre los niños menores de 15 años e incluyen los sitios anatómicos: puente, médula oblongada y porción media del cerebro. La edad media de presentación es entre los 6 y 7 años con la misma frecuencia para ambos sexos. Dentro de los tumores malignos, el astrocitoma anaplásico y el glioblastoma multiforme son los más frecuentes con una incidencia combinada de 5-8/ 100 000. ^(1, 4)

La detección de los tumores de SNC se ha incrementado debido al uso mucho más frecuente de estudios de imagen tales como la tomografía computada (TAC) y la resonancia magnética (IRM) ^(4, 5), además de un mayor índice de sospecha por parte del pediatra lo cual conduce a una atención más temprana. Los tumores de tallo se han subclasificado de acuerdo al sitio de origen, valorado en las imágenes radiológicas, siendo los gliomas de tallo de infiltración difusa los que tienen el peor pronóstico y conforman el 80% de los tumores de tallo. ^(6,25) Se extienden hacia pedúnculos cerebrales, cerebelo, médula. Histológicamente, los más frecuentes son astrocitomas fibrilares bien diferenciados o anaplásicos. Los tumores de tallo focales están bien circunscritos y gradualmente no producen edema; son exofíticos y su histología más frecuente es astrocitoma pilocítico, o más raro, gangliogliomas y algunos tienen

componente quístico ^(1,23). Un grupo menor está conformado por tumores neuroectodérmicos primitivos que ocasionalmente se originan en el tallo, los cuales tienen un comportamiento distinto a los astrocitomas y gliomas. ⁽⁷⁾

La intervención quirúrgica es el paso inicial en el plan terapéutico para establecer el diagnóstico, sin embargo en aquellos tumores localizados en tallo, la estrategia es sólo biopsia diagnóstica y posteriormente reducir el volumen tumoral con quimioterapia (QT) o radioterapia (RT). La mayoría de los casos son tumores infiltrativos, en donde la cirugía no está indicada, ya que no hay mejoría en cuanto al pronóstico y la mortalidad es muy elevada por el riesgo quirúrgico. La cirugía abierta es el método de elección en Pediatría con el objetivo de remover la masa tumoral en la mayor extensión posible. ^(1,5,8)

En cuanto al tratamiento, éste depende enormemente si es un tumor de tipo infiltrativo o focal y su localización. Los tumores de tipo infiltrativo tienen un comportamiento biológico maligno, no son candidatos a tratamiento quirúrgico y generalmente tampoco se considera necesaria la biopsia debido a los hallazgos clínicos y radiológicos, por lo que no se modificaría el tratamiento utilizado. ⁽¹⁾ A diferencia de estos tumores los gliomas de tipo focal tienen la opción de resección quirúrgica, sin embargo la mejoría en la sobrevida aun no se determina si es exclusivamente debida al tratamiento quirúrgico. ⁽⁹⁾

La Radioterapia (RT) es el eje del tratamiento en los tumores infiltrativos difusos, aunque sólo se obtiene un tratamiento paliativo con mejoría transitoria sin una sobrevida a largo plazo. Se han utilizado diversas modalidades con dosis escaladas o hiperfraccionadas, sin embargo, en estudios cooperativos no se ha demostrado mayor beneficio, al igual que en combinación con la resección tumoral en tumores de alto riesgo, en el postquirúrgico. ^(10,11,12,13,19) El Grupo Pediátrico Oncológico (POG) llevó a cabo un estudio fase II en dos grupos de pacientes de 3 a 21 años con tumor en puente tratados con RT y RT más carboplatino, en el que no se encontró diferencia estadísticamente significativa para determinar el uso de carboplatino, ya que no mejoró la sobrevida, sin embargo, contradice otros estudios que favorecen el uso de carboplatino como radiosensibilizador. ⁽⁶⁾

Otro estudio realizado por el mismo grupo comparó manejo de RT hiperfraccionada versus RT convencional, en donde demostraron que la primera no mejora la sobrevida libre de enfermedad o progresión (SLP) ⁽¹¹⁾

En cuanto a la quimioterapia (QT), es a partir de la década de los '80 en la que se establecieron los protocolos internacionales de grupos cooperativos para el tratamiento de niños con tumores del SNC. La introducción del uso de la QT con nitrosureas a la cirugía y la RT mejoró la sobrevida en los pacientes⁽⁶⁾ En el caso de los tumores difusos, la respuesta a esquemas con uno o más agentes quimioterápicos es muy baja, aunque se ha demostrado ser útil para retrasar u obviar la RT en pacientes menores de 3 años al diagnóstico. ⁽¹⁰⁾

En un estudio llevado a cabo por el POG, se administró carboplatino o iproplatino a los pacientes con astrocitoma de bajo grado, se demostró que dichos medicamentos favorecieron una enfermedad clínicamente más estable, aunque posteriormente hubo progresión tumoral. Otro estudio llevado a cabo por el POG y la Sociedad francesa de Oncología pediátrica, se utilizó ifosfamida sin obtener respuesta en los pacientes con astrocitoma. ⁽¹⁰⁾

López y cols, en un estudio prospectivo, demostraron con el uso de QT neoadyuvante con esquema de ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) postquirúrgico, en pacientes con astrocitoma anaplásico y glioblastoma multiforme, disminución del volumen tumoral e incremento en la sobrevida. ⁽¹²⁾ En una cohorte prospectiva de 34 pacientes Allen y cols, valoraron el uso del carboplatino y cisplatino determinando las dosis máximas tolerables así como la respuesta al tratamiento, con respuesta completa en 15 pacientes, respuesta parcial en 14 y progresión tumoral en 6. ⁽¹³⁾

En el caso de los tumores neuroectodérmicos de tallo, en un estudio reportado con 7 pacientes, se les administró RT a dosis hiperfraccionadas más QT 4 de ellos y QT exclusivamente los otros 3 pacientes; se reportó una mortalidad del 100% de 3 a 17 meses al diagnóstico a pesar de reportarse una respuesta a quimioterapia alta. ⁽⁷⁾

La temozolamida es un agente quimioterapéutico que se ha estudiado en los últimos 18 años y llevada a la clínica en los últimos 2. En estudios británicos se ha

reportado reducción tumoral en 12 de 28 pacientes con diagnóstico de gliomas grado 3 o 4 de acuerdo a la clasificación de la OMS.^(10,15,16,17) En otro estudio realizado por MacDonald y cols. en grupos pediátricos se comparó temozolomida con procarbazona en pacientes con glioblastoma multiforme reportando un incremento en la supervivencia en el grupo de temozolomida a 6 meses de supervivencia libre de progresión (SLP) y 6 meses de supervivencia global (SG) por lo que de 2 años a la fecha, se ha generalizado su uso encontrando mínimos efectos colaterales⁽¹⁴⁾. En el Hospital de Pediatría, de CMN s. XXI en el servicio de Oncología se lleva a cabo un protocolo con número 2001-718-0013 de tipo prospectivo, fase II sobre QT neoadyuvante con temozolamida en tumores de alto grado en pacientes con astrocitomas de alto grado de malignidad.⁽¹⁵⁾ La fluvastatina en pacientes con cancer se ha probado con éxito como QT neoadyuvante⁽¹⁸⁾

Benesch y cols. reportan un grupo de 11 niños con diagnóstico de tumor de tallo exofítico tratado con esquema de QT múltiple (ifosfamida, etopósido, methotrexate, cisplatino y citarabina y mantenimiento con carmustina, carboplatino y vincristina) con respuesta en más del 50% de los casos, aunque se observó alta toxicidad, con supervivencia libre de enfermedad de hasta 7 años⁽¹⁹⁾. En otros protocolos se ha estudiado la respuesta al tratamiento con busulfán y thiotepa postRT sin encontrar ninguna mejoría en la supervivencia en comparación con la RT convencional con una mortalidad del 100%.⁽²⁰⁾

El pronóstico depende de la variedad tumoral. Generalmente los difusos a pesar del tratamiento, su supervivencia es menor de un año en promedio. A dos años es del 10 al 20%.^(4,5) En una revisión realizada por Grisby y cols. de 33 años en los Estados Unidos de América de 70 pacientes, 35 de ellos tenían el diagnóstico de tumor de tallo cerebral, y reportan la menor supervivencia a 5 años, del 17.1% en este grupo.⁽²¹⁾ En un estudio retrospectivo llevado a cabo por Marchese y cols. hace 20 años se analizó un grupo de 54 pacientes con astrocitoma maligno o glioblastoma multiforme, en los que sólo 3 recibieron RT más QT con nitrosureas y los demás RT exclusivamente. La supervivencia a 5 años en el grupo de astrocitomas malignos fue de 36% en comparación con 5% en el grupo de glioblastoma multiforme con una mortalidad del 100% para este grupo.⁽²²⁾

JUSTIFICACIÓN

A pesar de que la sobrevida global y libre de progresión tumoral de los tumores supra e infratentoriales ha mejorado por los nuevos esquemas de quimioterapia neoadyuvante, se ha visto que la sobrevida de los pacientes con tumores de tallo todavía es muy pobre.

En otros países se ha reportado mortalidad muy elevada hasta del 100% a un año de diagnóstico.

En este estudio se pretende conocer los resultados obtenidos en los pacientes con tumores de tallo a diversas estrategias de tratamiento y la sobrevida de los mismos con los esquemas terapéuticos recibidos en el hospital de Pediatría del CMN s. XXI, para que de acuerdo a los resultados, evaluar el mejor tratamiento disponible y de ser posible iniciar nuevos protocolos de manejo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detección de los tumores de tallo en la etapa pediátrica se ha incrementado en los últimos 10 años. En el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional siglo XXI, en su condición de hospital de tercer nivel de atención, se ha conformado un grupo de pacientes con el diagnóstico de tumor de tallo cerebral a lo largo de 10 años y se han utilizado básicamente cuatro esquemas de tratamiento establecidos a nivel internacional por grupos cooperativos o como protocolos de investigación locales. Sin embargo, hasta el momento no se conoce la sobrevida de los mismos, por lo que surge el cuestionamiento siguiente:

¿Cuál es la sobrevida de los pacientes con tumores de tallo en el Hospital de Pediatría del CMN s.XXI a los cuatro esquemas de tratamiento utilizados a lo largo de 10 años?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Comparar la sobrevida global de los pacientes con tumores de tallo cerebral del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional S. XXI manejados con cuatro esquemas de tratamiento a lo largo de diez años.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Calcular la sobrevida global de los pacientes con tumores de tallo obtenida con cuatro diferentes esquemas terapéuticos.
2. Comparar la sobrevida global de los pacientes diagnosticados con tumores de tallo atendidos en el servicio de Oncología de HP CMN S. XXI manejados con cuatro esquemas de tratamiento a lo largo de diez años.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional siglo XXI, que cuenta con tercer nivel de atención para pacientes derechohabientes del IMSS enviados de distintos estados de la República Mexicana (Morelos, Querétaro, Guerrero, Chiapas) y región suroeste del Distrito Federal.

El diseño del estudio es observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo. Se revisaron las hojas de concentración de pacientes de la consulta externa de Oncología y Neurocirugía a partir de enero de 1990 hasta diciembre de 2001, así como los informes de defunciones de las mismas fechas, incluyendo todos los pacientes con expediente completo, con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central localizado en tallo cerebral, realizado por estudio de imagen y/o biopsia, con edad menor de 17 años al diagnóstico y que hubieran recibido algún esquema de tratamiento registrado en el Hospital de Oncología.

Se revisaron otras variables, tales como: Sexo, edad, estado nutricional y manifestaciones clínicas del paciente al diagnóstico, tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico; histología, esquema terapéutico recibido, fecha de defunción, y en su caso fecha de recaída, fecha de última consulta y estado de salud en la última consulta.

Se formaron cuatro grupos de acuerdo al protocolo de tratamiento utilizado: GRUPO 1: Pacientes que recibieron: RADIOTERAPIA + NITROSUREAS: (Radioterapia: 5400 Cgy + Nitrosureas: BCNU: 120 mg/m² día uno cada 6 semanas por 12 meses, procarbazona: 100mg/m² /día por 14 días por 12 meses, vincristina: 2mg/m²/ día cada 6 semanas por 12 meses. Variable cualitativa, nominal: si/no) GRUPO 2: RT + ICE: (ICE: Ifosfamida: 2 gr/m² /día días 1,2 y 3; carboplatino: 400mg/m² /día día 1 y etopósido: 100mg/m² /día días 1, 2 y 3. Mesna: 100% de la dosis de ifosfamida días 1, 2 y 3: Esquema administrado cada 4 semanas por cuatro cursos seguido por Radioterapia 5400 cGy. Variable cualitativa, nominal: si/no), GRUPO 3:

CARBOPLATINO- VINCRISTINA-FLUVASTATINA + RADIOTERAPIA: (Carboplatino: 350 mg/m² /día día 1 y 2; vincristina: 2mg/m² /día día 1 y fluvastatina: 8mg/kg/día días 1 a 14. Esquema administrado cada 4 semanas por 4 cursos seguido de Radioterapia 5400cGy. Variable cualitativa, nominal: si/no) y el GRUPO 4: ICE – TEMOZOLOMIDA- RADIOTERAPIA: (ICE: Mismo esquema que el protocolo 2 más: Temozolomida: 200mg/m² /día por 5 días cada 4 semanas por cuatro cursos seguida de Radioterapia 5400 cGy. Variable cualitativa nominal: si/no)

El análisis estadístico incluyó frecuencias simples y medidas de tendencia central, estadística comparativa para ver comparabilidad de los grupos al inicio; así como cálculos de sobrevida de acuerdo al método actuarial y comparación de las cuatro curvas de sobrevida con la prueba de log-rank.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 78 expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor del tallo cerebral establecido en el Hospital de pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período comprendido entre enero de 1991 y diciembre del 2001. De éstos se excluyeron 7 pacientes por no haber recibido ningún tipo de manejo de quimioterapia.

Los 71 pacientes restantes se distribuyeron en 4 grupos de acuerdo al tipo de tratamiento de quimioterapia recibido tal como se estableció en el diseño del trabajo, teniendo en cuenta que todos ellos recibieron Radioterapia en algún momento del tratamiento a las dosis establecidas convencionalmente de 54 Gy.

La media de edad para la cohorte fue de 7.01 años, con una relación masculino:femenino (M:F): 1.02: 1. En cuanto a su estado nutricional, se encontró que 4 pacientes tenían desnutrición leve (5.6%) a su ingreso al hospital de Pediatría por primera vez, cuando se hizo el diagnóstico de tumor de tallo; en 2 casos se diagnosticó sobrepeso (2.8%), los 65 pacientes restantes, se encontraban con peso adecuado para su edad. Las principales manifestaciones clínicas a su diagnóstico fueron hipertensión intracraneana en 9.8% de los pacientes (n=7), hidrocefalia 14.8% (n=10) por lo que se derivaron en un primer tiempo quirúrgico, crisis convulsivas y cefalea 28.1% y otras como síndrome cerebeloso, alteraciones visuales: amaurosis, hemianopsia. El tiempo de evolución del inicio de la sintomatología hasta su diagnóstico, fue muy variable, desde dos semanas, retrasándose el diagnóstico en algunos casos hasta 6 meses.

El grupo 1 (RT + nitrosureas) se conformó por 20 pacientes, de los cuales 9 fueron del sexo masculino y 11 sexo femenino con una relación M:F: 0.8:1, con una media aritmética de edad de 7.2 años, obteniéndose una sobrevida global a 5 años del 29%. (tabla 1, Figura 1). En este grupo, 13 de los 20 pacientes fueron clasificados como astrocitomas de bajo grado de malignidad, en el que se obtuvo una sobrevida de 30% a

5 años. Y los 7 pacientes restantes, de alto grado de malignidad; para éste último subgrupo la sobrevida global encontrada a 5 años fue de 16% (tabla 6, figura 6)

El grupo 2 (RT+ ICE), fue conformado por 31 pacientes de los cuales 19 eran hombres y 12 mujeres con una relación M:F de 1.5:1, y una media aritmética de edad de 7.5 años. Para este grupo, la sobrevida global obtenida a 5 años fue de 18%. Debe mencionarse que en este grupo de pacientes, todos los casos fueron diagnosticados como astrocitomas de alto grado de malignidad (tabla 2, Figura 2)

El grupo 3 (RT+ Carbo-VCR-fluvastatina) concentró a 15 pacientes, de los cuales 6 eran hombres y 9 mujeres, con una relación M:F: 0.6:1, y una media de edad de 5.4 años. La sobrevida global obtenida en este grupo de pacientes fue de 50%. Cabe señalar que todos los casos fueron astrocitomas de bajo grado de malignidad (tabla 3, Figura 3)

El grupo 4 (RT+ ICE temozolamida), fue constituido por 4 pacientes de los cuales 3 eran hombres y 1 mujer, con una relación M:F de 3:1 y una media de edad de: 8.5 años. La sobrevida global obtenida en éste grupo de pacientes fue de 50% pero a 18 meses dado que este protocolo inició hace apenas 18 meses. Cabe hacer mención que este grupo de pacientes estuvo constituido únicamente por pacientes portadores de astrocitoma de alto grado de malignidad (tabla 4, figura 4)

Al comparar las curvas de sobrevida global obtenida en pacientes con astrocitomas del tallo de bajo grado de malignidad utilizando el grupo 1 (nitrosureas) VS el grupo 3 (VCR-ICE-fluvastatina) se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una $P < 0.001$ de acuerdo a la prueba de logaritmo de rango favorable para el grupo 3 (tabla 6, figura 6) .

Al comparar las curvas de sobrevida global obtenidos en los pacientes con astrocitoma en los pacientes con astrocitomas de alto grado de malignidad manejados

con el grupo 1 (nitrosureas) VS el grupo 2 (ICE), no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.10$) pero al comparar la sobrevida del grupo 1 versus el grupo 4 (ICE-temozolomida) se encontró diferencia significativa ($P=<0.01$) a favor del grupo 4.

Por último al comparar el grupo 2 (ICE) contra el grupo 4 (ICE-temozolomida) igualmente para pacientes con astrocitoma de alto grado, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

SOBREVIVIDA GLOBAL

GRUPO 1

Intervalo (meses)	n_1	d_1	w_1	l_x $d1/n_1 - 1/2 (w)$	q	p_x	p
0-6	20	2	0	$2/20 - 1/2(0)$.10	.90	.90
7-12	18	8	0	$8/18 - 1/2(0)$.44	.55	.49
13-18	10	2	0	$2/10 - 1/2(0)$.20	.80	.39
19-24	8	1	0	$1/8 - 1/2(0)$.12	.88	.34
25-30	7	0	0	$1/7 - 1/2(0)$	0	1	.34
31-36	7	1	0	0	.14	.86	.29
37-42	6	0	0	0	0	1	.29
43-48	6	0	0	0	0	1	.29
49-54	6	0	0	0	0	1	.29
55-60	6	0	0	0	0	1	.29

n = número
 d = defunciones
 w = abandono/excluido
 l_x = proporción que terminó
 q = proporción de muerte
 p_x = proporción sobreviviente
 p = proporción acumulada de sobrevivientes

Tabla 1

SOBREVIVENCIA GLOBAL GRUPO 1 (NITROSUREAS)

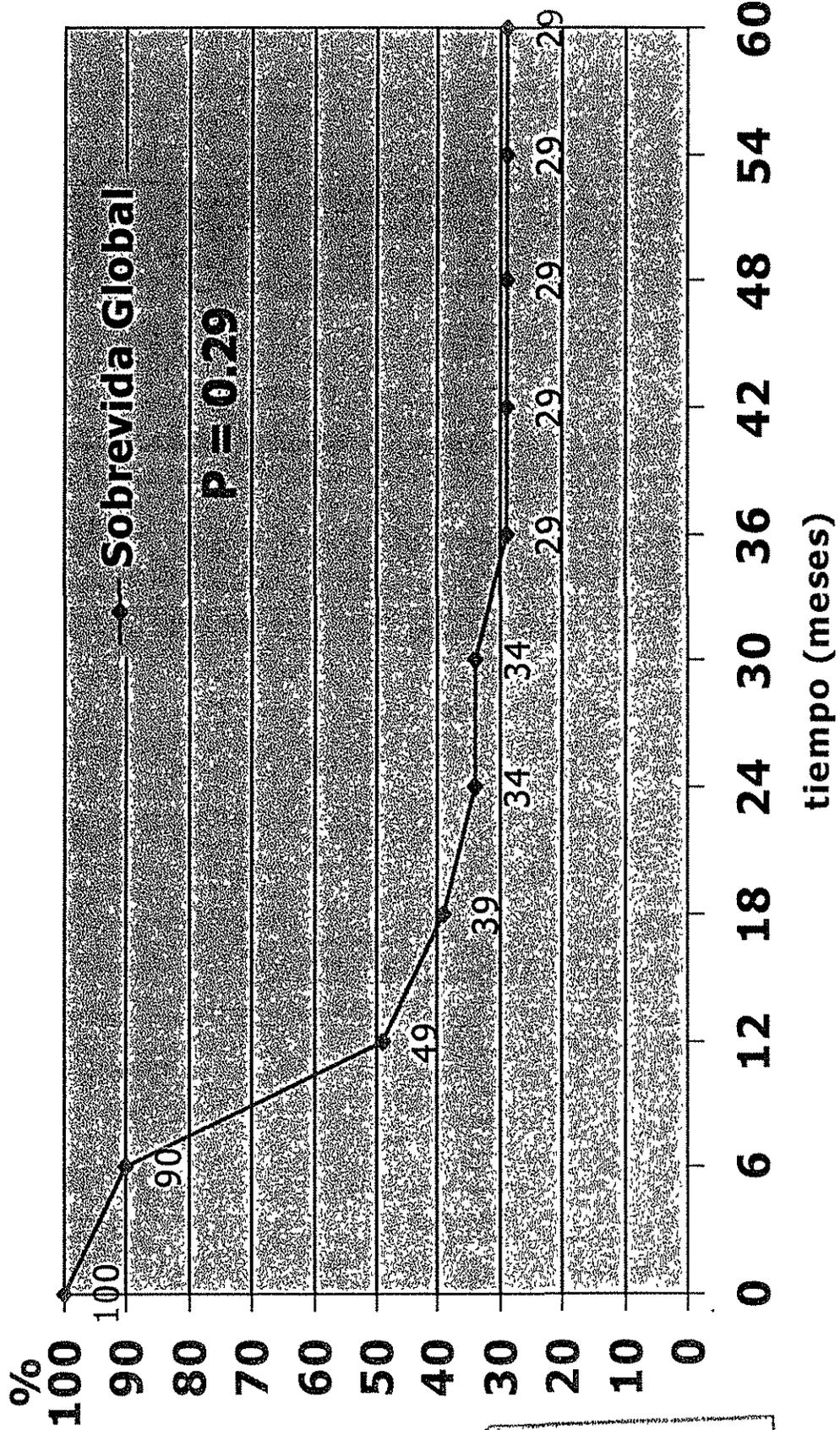


Figura 1

SOBREVIVIDA GLOBAL

NITROSUREAS ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO

Intervalo (meses)	n_1	d_1	w_1	lx $d1/n_1 - 1/2 (w)$	q	px	p
0-6	13	1	0	1/13-1/2 (0)	.07	.93	.93
7-12	12	5	0	5/12- 1/2 (0)	.41	.59	.54
13-18	7	1	0	1/7- 1/2 (0)	.14	.86	.46
19-24	6	1	0	1/6- 1/2 (0)	.16	.84	.38
25-30	5	0	0	0/5- 1/2 (0)	0	1	.38
31-36	5	1	0	1/5 - 1/2 (0)	.2	.8	.30
37-42	4	0	0	0	0	0	.30
43-48	4	0	0	0	0	0	.30
49-54	4	0	0	0	0	0	.30
55-60	4	0	0	0	0	0	.30

n = número
 d = defunciones
 w = abandono/excluido
 lx = proporción que terminó
 q = proporción de muerte
 px = proporción sobreviviente
 p = proporción acumulada de sobrevivientes

Tabla 5

SOBREVIDA GLOBAL

(NITROSUREAS EN ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO)

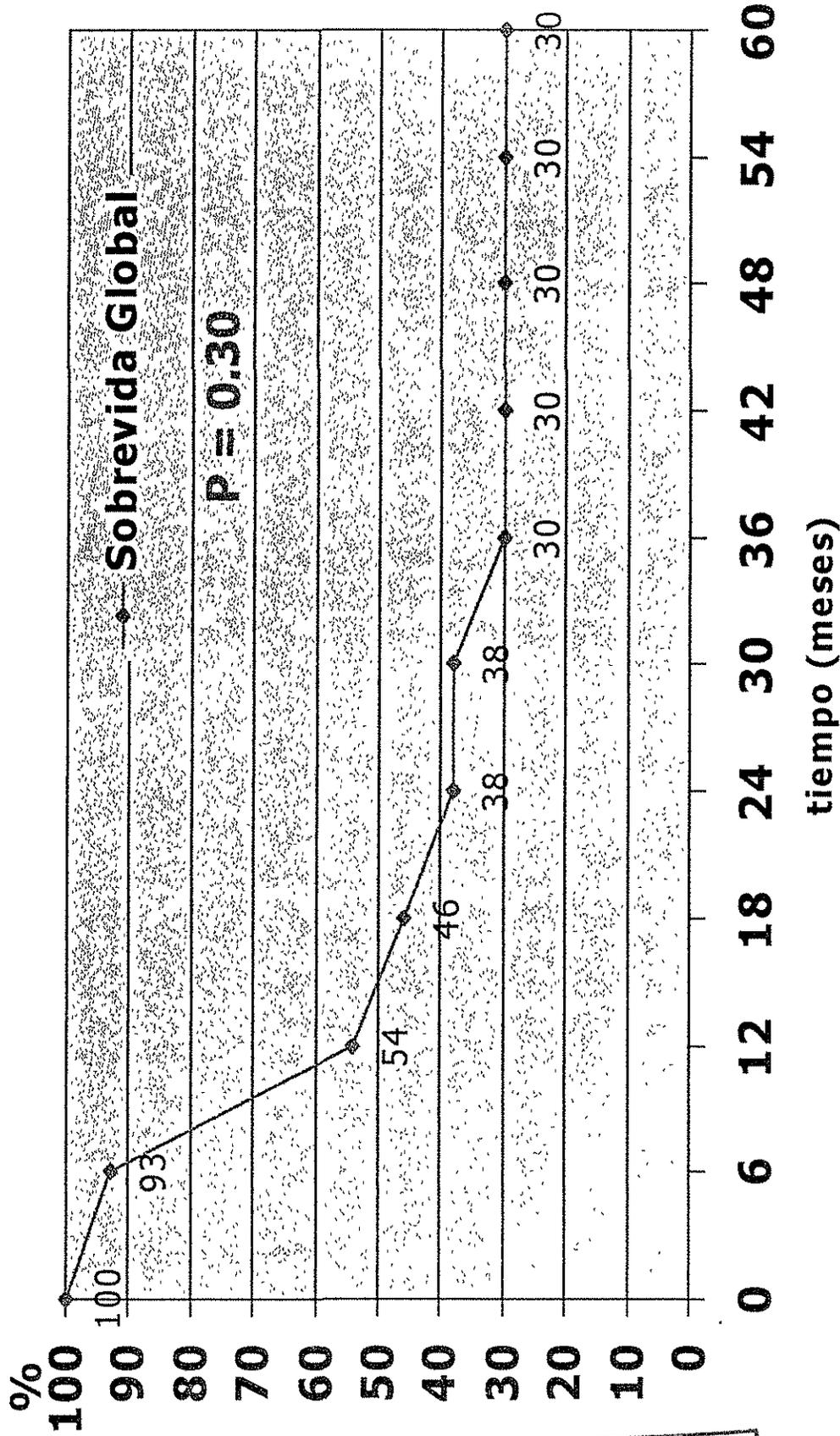


Figura 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15-5

SOBREVIVIDA GLOBAL GRUPO 2

Intervalo (meses)	n_1	d_1	w_1	l_x $d1/n_1 - 1/2 (w)$	q	px	p
0-6	31	5	2	5/31-1/2 (2)	.16	.84	.84
7-12	24	12	0	12/24-1/2 (0)	.50	.50	.42
13-18	12	3	1	3/12-1/2 (1)	.26	.74	.31
19-24	8	1	2	1/8-1/2 (2)	.14	.86	.26
25-30	5	0	0	0/5-1/2 (0)	0	1	.26
31-36	5	0	1	0/5-1/2 (1)	0	1	.26
37-42	4	0	0	0/4-1/2 (0)	0	1	.26
43-48	4	1	1	1/4-1/2 (1)	.28	.72	.18
49-54	2	0	0	0	0	1	.18
55-60	2	0	0	0	0	1	.18

n = número
 d = defunciones
 w = abandono/excluido
 l_x = proporción que terminó
 q = proporción de muerte
 px = proporción sobreviviente
 p = proporción acumulada de sobrevivientes

Tabla 2

SOBREVIDA GLOBAL GRUPO 2 (ICE)

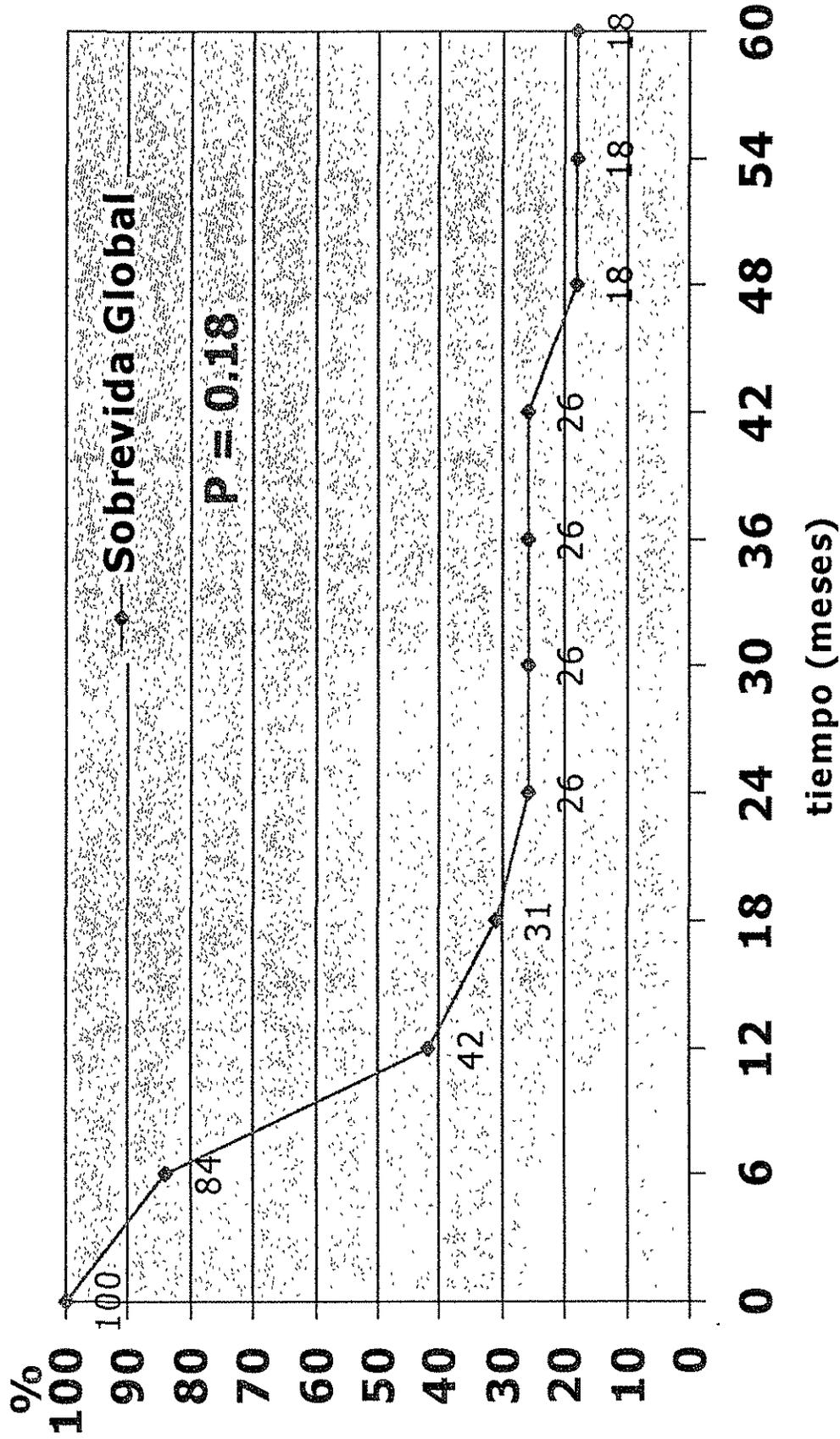


Figura 2

SOBREVIVIDA GLOBAL

GRUPO 3

Intervalo (meses)	n_1	d_1	w_1	l_x $d1/n_1-1/2 (w)$	q	px	p
0-6	15	3	3	3/15-1/2 (3)	.22	.78	.78
7-12	9	3	2	3/9-1/2 (2)	.65	.65	.50
13-18	4	0	0	0/4-1/2 (0)	0	1	.50
19-24	4	0	2	0/4-1/2 (0)	0	1	.50
25-30	2	0	0	0/2-1/2 (0)	0	1	.50
31-36	2	0	0	0/2-1/2 (0)	0	1	.50
37-42	2	0	0	0/2-1/2 (0)	0	1	.50
43-48	2	0	0	0/2-1/2 (0)	0	1	.50
49-54	2	0	0	0/2-1/2 (0)	0	1	.50
55-60	2	0	0	0/2-1/2 (0)	0	1	.50

n = número
 d = defunciones
 w = abandono/excluido
 l_x = proporción que terminó
 q = proporción de muerte
 px = proporción sobreviviente
 p = proporción acumulada de sobrevivientes

Tabla 3

SOBREVIDA GLOBAL GRUPO 3

(CARBOPLATINO-VINCRISTINA-FLUVASTATINA)

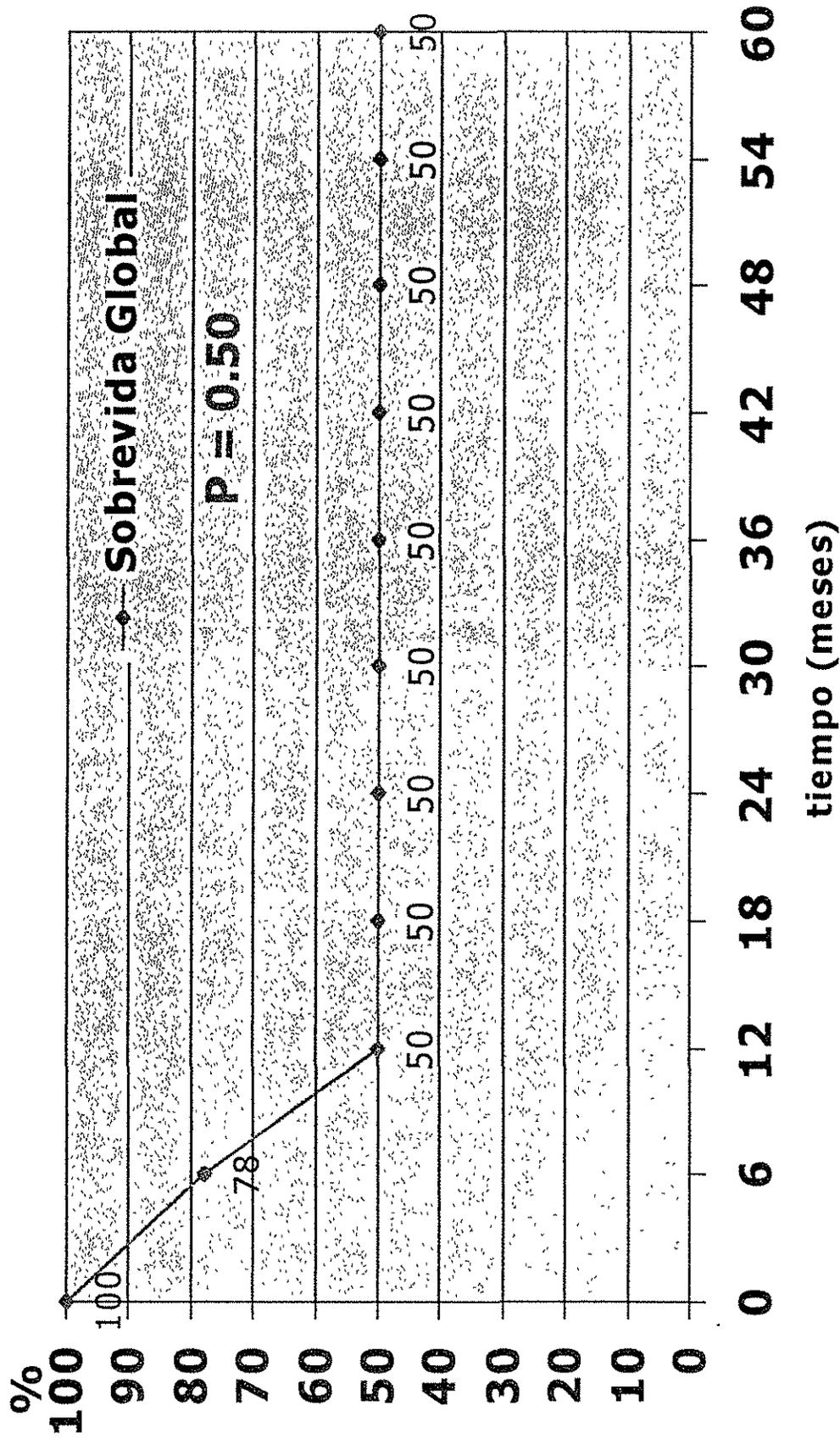


Figura 3

SOBREVIVIDA GLOBAL GRUPO 4

Intervalo (meses)	n_1	d_1	w_1	lx $d1/n_1 - 1/2 (w)$	q	px	p
0-6	4	2	0	$2/4 - 1/2 (0)$.50	.50	.50
7-12	2	0	1	$0/2 - 1/2 (1)$	0	1	.50
13-18	1	0	1	$0/1 - 1/2 (1)$	0	1	.50
19-24							

n = número
 d = defunciones
 w = abandono/excluido
 lx = proporción que terminó
 q = proporción de muerte
 px = proporción sobreviviente
 p = proporción acumulada de sobrevivientes

Tabla 4

SOBREVIDA GLOBAL GRUPO 4

(ICE-TEMOZOLOMIDA)

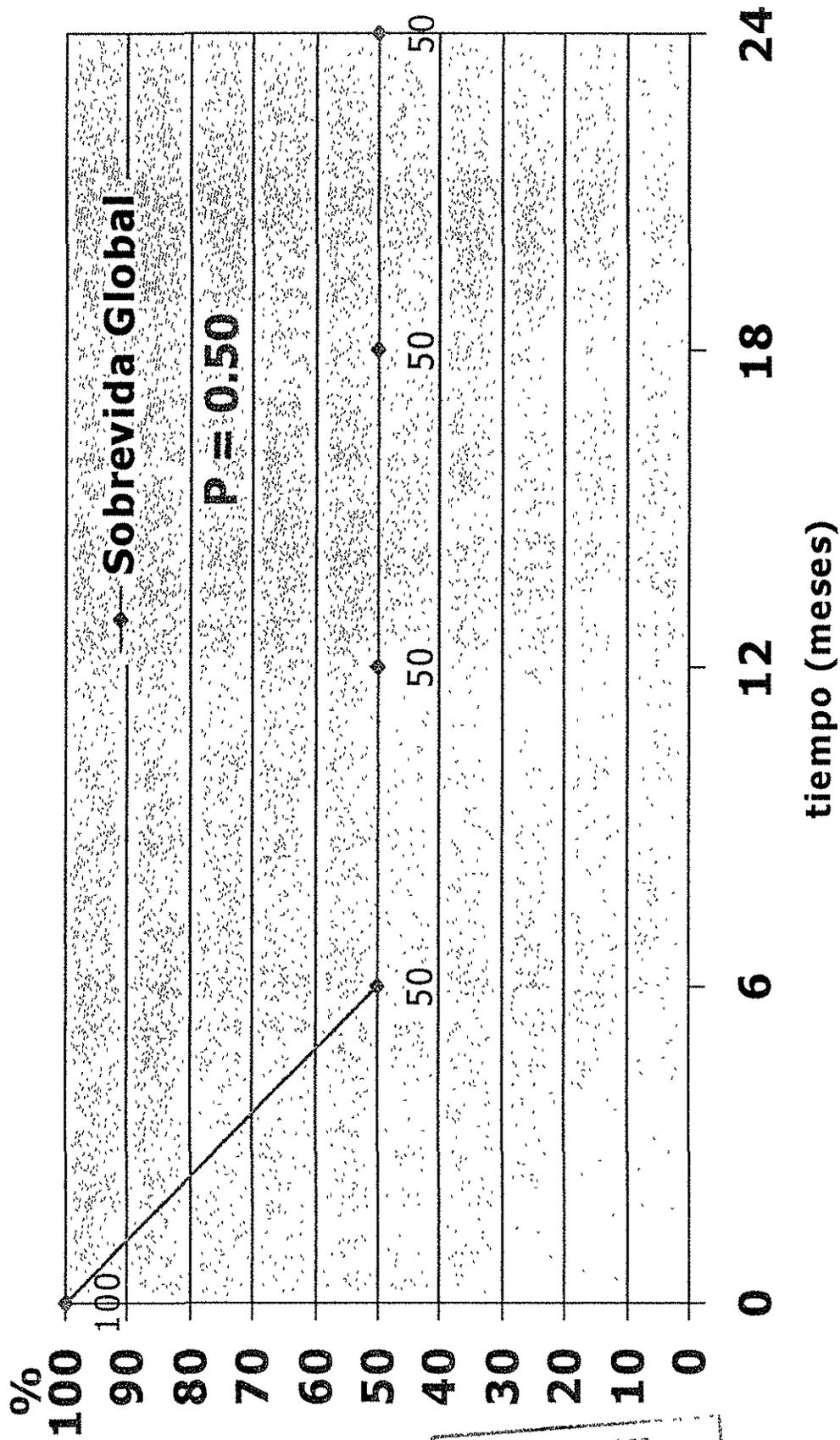


Figura 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 6. ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO
NITROSUREAS VS CARBO-VCR-FLUVASTATINA
(GRUPO 1) (GRUPO 3)**

Intervalo (meses)	PACIENTES EN RIESGO			NÚMERO DE MUERTES OBSERVADAS			NÚMERO MUERTES ESPERADAS		
	GRUPO 1	GRUPO 3	TOTAL	GRUPO 1	GRUPO 3	TOTAL	GRUPO 1	GRUPO 3	TOTAL
0-6	13	15	28	1	6	7	3.24	3.76	7
7-12	12	9	21	5	5	10	5.71	4.29	10
13-18	7	4	11	1	0	1	0.63	0.37	1
19-24	6	4	10	1	2	3	1.8	1.20	3
25-30	5	2	7	0	0	0	0	0	0
31-36	5	2	7	1	0	1	0.71	0.29	1
37-42	4	2	6	0	0	0	0	0	0
43-48	4	2	6	0	0	0	0	0	0
49-54	4	2	6	0	0	0	0	0	0
55-60	4	2	6	0	0	0	0	0	0
TOTAL	4	2	6	9	13	22	14.66	7.4	22

ASTROCITOMAS DE BAJO GRADO
NITROSUREAS VS CARBO-VCR-FLUVASTATINA
(GRUPO 1)
(GRUPO 3)

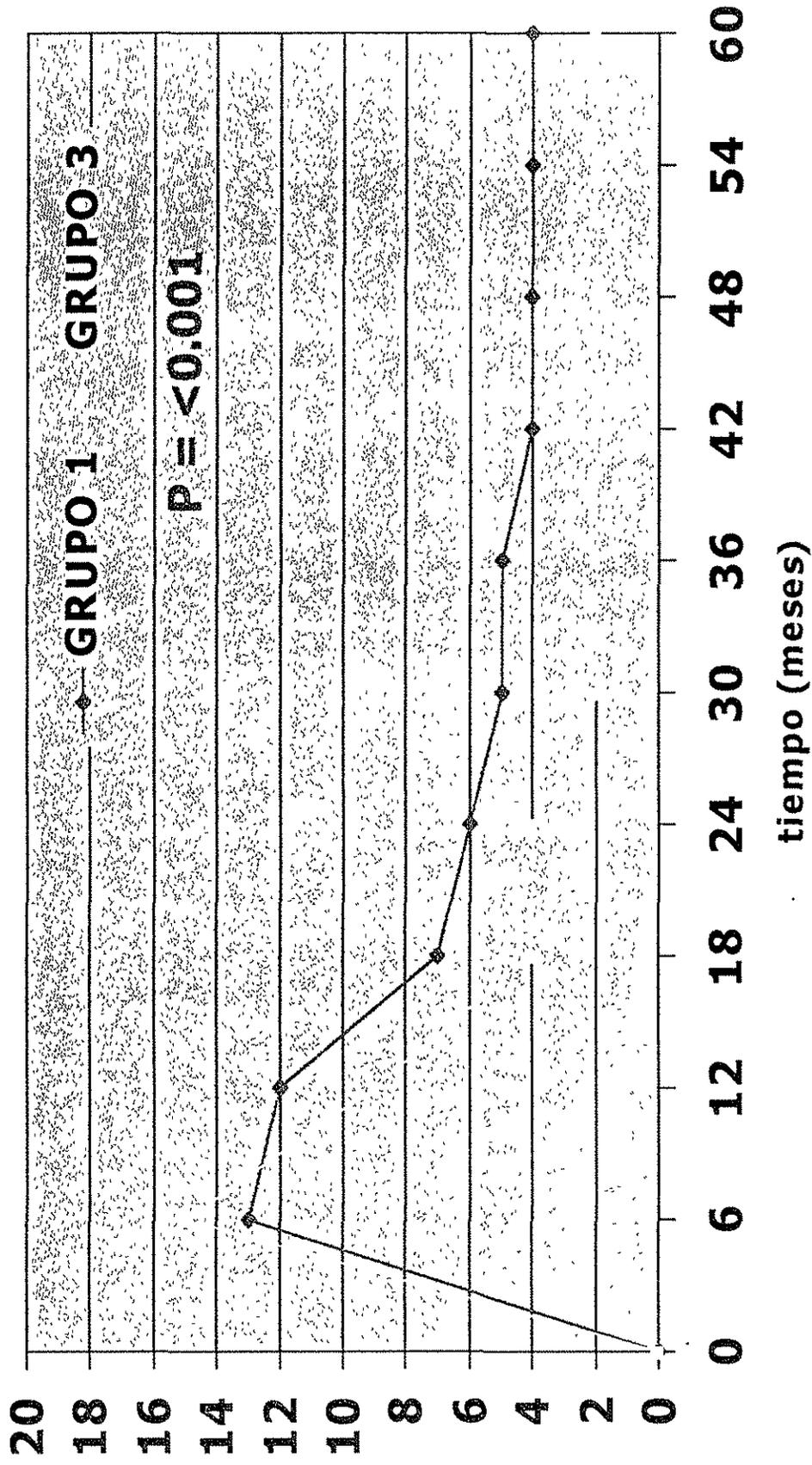


Figura 6

**TABLA 7. ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO
NITROSUREAS VS ICE
(GRUPO 1) (GRUPO 2)**

Intervalo (meses)	PACIENTES EN RIESGO			NÚMERO DE MUERTES OBSERVADAS			NÚMERO MUERTES ESPERADAS		
	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL
0-6	7	31	38	1	7	8	1.47	6.53	8
7-12	6	24	30	3	12	15	3	12	15
13-18	3	12	15	1	4	5	1	4	5
19-24	2	8	10	0	3	3	1.6	2.4	3
25-30	2	5	7	0	0	0	0	0	0
31-36	2	5	7	0	1	1	0.28	0.72	1
37-42	2	4	6	0	0	0	0	0	0
43-48	2	4	6	0	2	2	0.66	1.34	2
49-54	2	2	4	0	0	0	0	0	0
55-60	2	2	4	0	0	0	0	0	0
TOTAL	2	2	4	5	34	34	8.00	26	34

ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO
 NITROSUREAS VS ICE
 (GRUPO 1) (GRUPO 2)

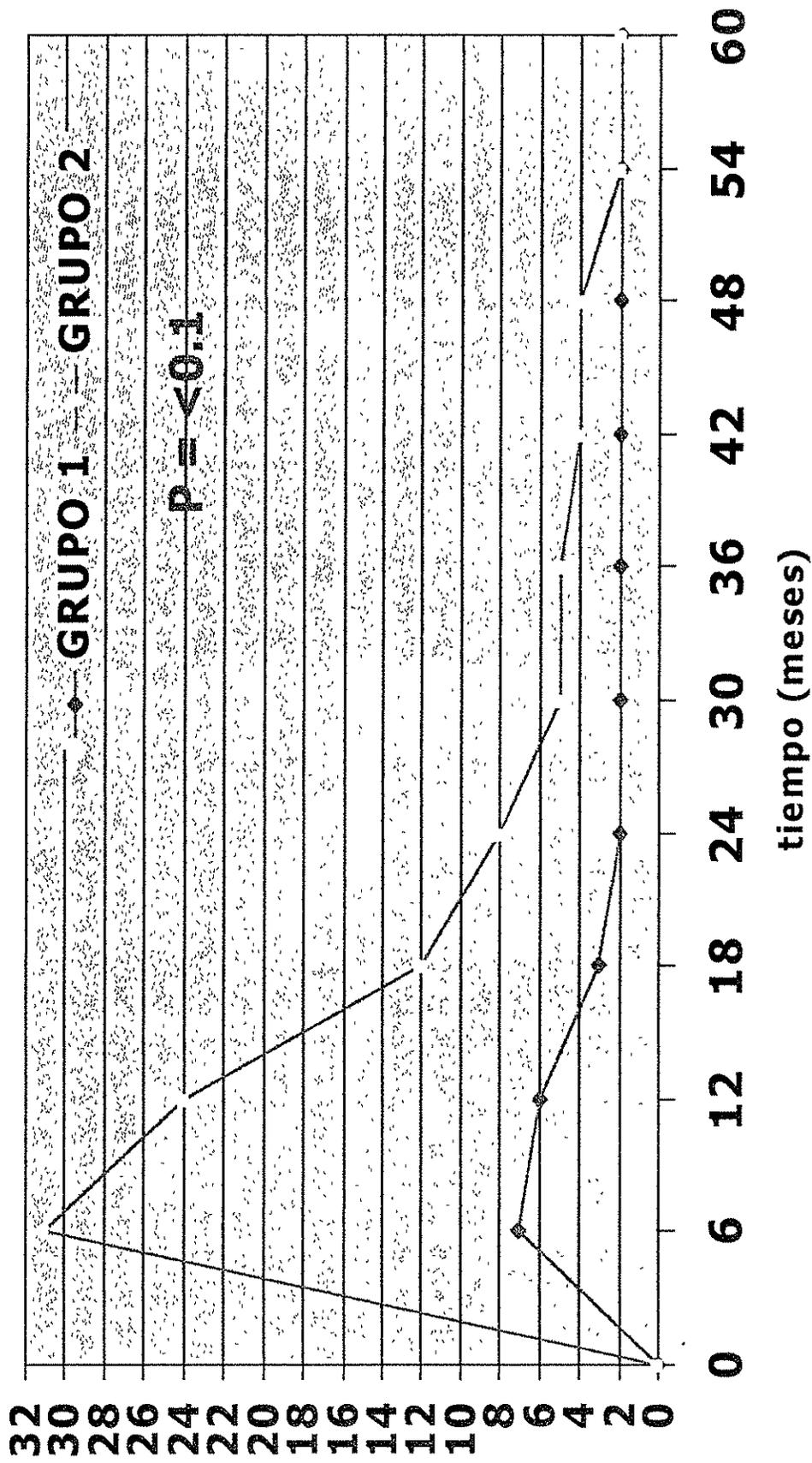


Figura 7

**TABLA 8. ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO
ICE VS ICE-TEMOZOLOMIDA
(GRUPO 2) (GRUPO 4)**

Intervalo (meses)	PACIENTES EN RIESGO			NÚMERO DE MUERTES OBSERVADAS			NÚMERO MUERTES ESPERADAS		
	GRUPO 2	GRUPO 4	TOTAL	GRUPO 2	GRUPO 4	TOTAL	GRUPO 2	GRUPO 4	TOTAL
0-6	31	4	35	7	2	9	7.97	1.03	9
7-12	24	2	26	12	1	13	11.99	0.95	13
13-18	12	1	13	4	1	5	4.6	0.4	5
TOTAL	12	1	13	23	4	37	24.56	2.38	27

ASTROCITOMAS DE ALTO GRADO
 ICE VS ICE-TEMOZOLOMIDA
 (GRUPO 2) (GRUPO 4)

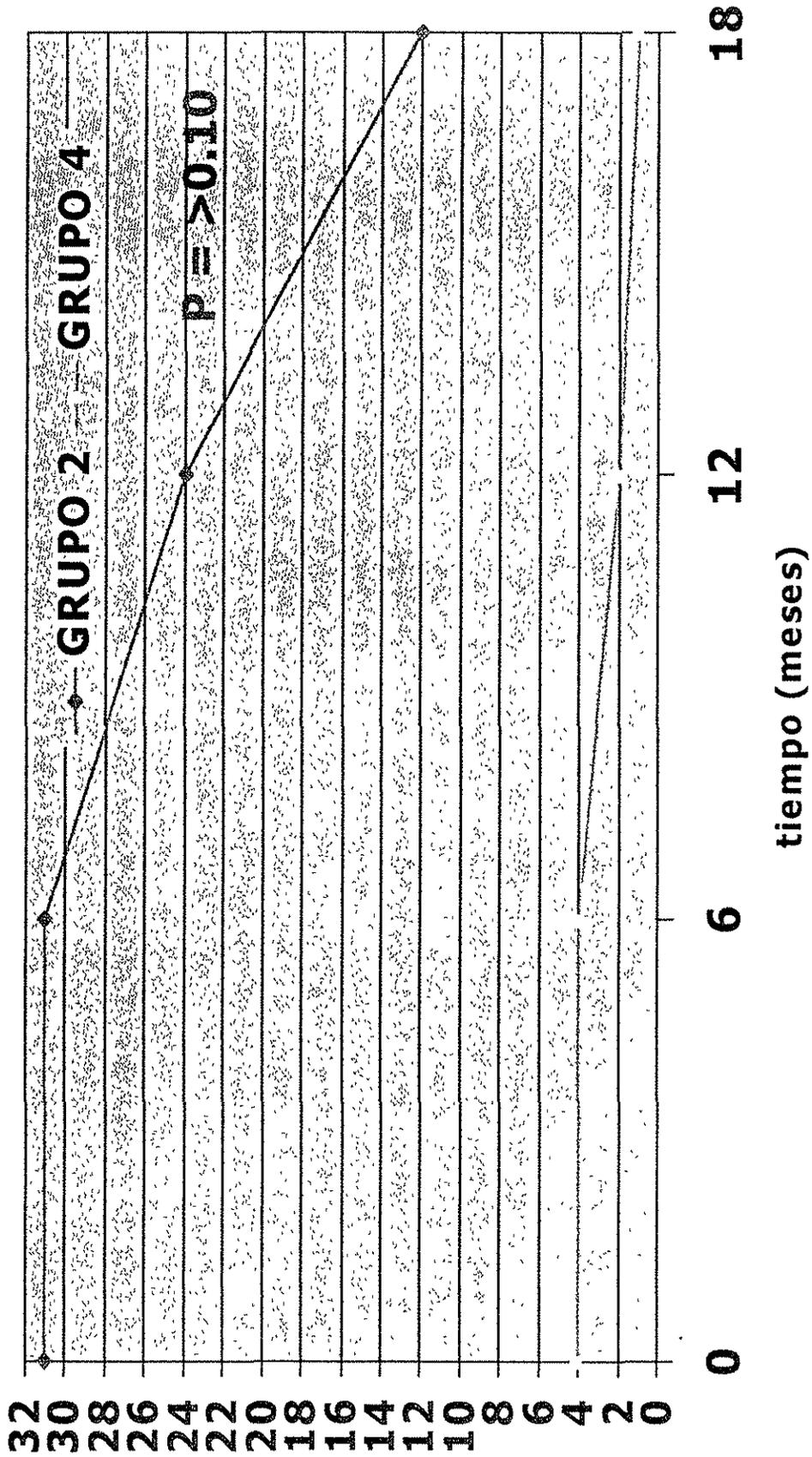


Figura 8

DISCUSIÓN

En los últimos 40 años se han realizado avances en el tratamiento del niño con *cáncer, obteniéndose resultados alentadores en varias neoplasias como leucemias, tumor de Wilms, osteosarcoma y rhabdomyosarcomas, sin embargo en los tumores cerebrales la sobrevida continúa siendo muy baja a 5 años; aunque ha habido avance en el diagnóstico, obteniéndose mejoras en las estrategias terapéuticas conllevando a mejores sobrevidas globales hasta principios de los años '90s, en los que se empezó a utilizar de manera mas insistente la quimioterapia neoadyuvante en algunos tumores cerebrales como el Meduloblastoma.* (5, 10,19,22)

No obstante lo anterior, son los tumores del tallo cerebral aquellos en los que menos se ha logrado, dado que no se han intentado diferentes estrategias terapéuticas a pesar de la muy pobre sobrevida obtenida y por otro lado no se cuenta con el arma quirúrgica como manejo angular para el tratamiento de los tumores cerebrales en general, dado que es en el bulbo y puente cerebral donde se localizan estructuras esenciales para la vida por lo cual, en el mejor de los casos, se ha logrado sólo realizar una biopsia por esterotaxia lo cual ha servido para definir la certeza diagnóstica más no como un intento para reseca el volumen tumoral, por supuesto no siendo posible el intentar cumplir el criterio quirúrgico oncológico de márgenes quirúrgicos libres de tumor (6, 16, 18).

En el presente trabajo se analizan las diversas modalidades terapéuticas utilizadas para el manejo de los tumores del tallo cerebral en los últimos 10 años, en los cuales se ha intentado modificar la sobrevida de estos pacientes, en algunos casos utilizando la quimioterapia neoadyuvante como en el caso del los grupos manejados con el esquema ICE, ICE-Temozolomida y el esquema carboplatino-vincristina-fluovastatina y en otros casos como quimioterapia adyuvante como en el esquema utilizando nitrosureas. (12,14,15,18)

Con los resultados obtenidos, el grupo 3, que recibió el tratamiento con carboplatino-VCR-fluvastatina, resultó con la sobrevida más alta (50%), sin embargo, hay que tomar en cuenta la histología del tumor de los pacientes de este grupo en el que todos eran astrocitomas de bajo grado de malignidad, y que comparativamente con el subgrupo de pacientes manejados con nitrosureas la sobrevida fue menor (30%).

El otro grupo de pacientes que logró una mejor sobrevida fue el grupo 4, en el que se manejó ICE más temozolomida, obteniéndose una sobrevida global del 50% pero a 18 meses que es el tiempo que lleva de iniciado el protocolo, comparado con el 18% del obtenido en el grupo 2 en el que sólo recibieron ICE, pero la sobrevida obtenida de éste último grupo es a 5 años. Al valorar la sobrevida en éste último grupo de pacientes al intervalo de 18 meses, ésta llega al 31% comparada con ICE-temozolomida, cuya sobrevida al mismo intervalo es de 50%, sin embargo, debe darse a este último grupo referido (ICE-temozolomida) un mayor seguimiento para poder determinar que efectivamente sea ésta la mejor opción terapéutica para el subgrupo de pacientes con astrocitoma del tallo cerebral de alto grado de malignidad.

Así mismo, el grupo tratado con nitrosureas, obtuvo la mayor sobrevida de los cuatro grupos, y podría considerarse como el mejor tratamiento para los tumores de tallo, sin embargo hay que considerar que el 65% de los pacientes (n=13) tenía histología de astrocitoma de bajo grado de malignidad, por lo que al hacer una comparación en los tumores de tallo de alto grado de malignidad, a 18 meses, tratados con ICE, ICE- temozolomida y nitrosureas la sobrevida fue de 31%, 50% y 30% respectivamente.

CONCLUSIONES

El presente trabajo nos hace llegar a dos conclusiones valiosas para el tratamiento de los paciente con tumores de tallo cerebral:

La primera, es que para aquellos portadores de un astrocitoma del bajo grado de malignidad, el tratamiento de elección debe incluir el régimen de quimioterapia conteniendo vincristina, carboplatino y fluvastatina.

La segunda, es que para aquellos con diagnóstico de astrocitoma de alto grado de malignidad, el tratamiento que ofrece los mejores resultados es el que incluye ifosfamida, carboplatino, etopósido y temozolomida.

Sin embargo, deben desarrollarse futuros esfuerzos para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo P, Poplack D. Principles and practice of Pediatric Oncology Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 4a. ed. 2002. EEUU. 715-815.
2. Friedman HS. Temozolomide and treatment of malignant glioma. Clin Cancer Res 2000; 6 (7): 2585-97.
3. Fajardo GA. Cáncer en el niño. Epidemiología descriptiva. Ed. Cuéllar. 2002 pp. 421.
4. Young J, Ries L, Silverberg E, Horm J, Miller R. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 1986; 58: 598-602
5. Pollack I. Brain tumors in children. NEJM 1994; 331(22): 1500-1507.
6. Freeman C, Perilongo G. Chemotherapy for brain stem gliomas. Childs Nerv Syst 1999; 15(10): 545-53
7. Zag-Zag D, Miller D, Knopp E, Farmer J, Lee M, Biria S, Pellicer A, Epstein F, Allen J. Primitive neuroectodermal tumors of the brainstem: investigation of seven cases. Pediatrics 2000; 106 (5): 1045-53.
8. Vezina L Diagnóstico por imagen en neurooncología. Clin Ped Norteamérica 1997; 3
9. Grant G, Avellino A, Loeser J, Ellenbogen R, Berger M, Roberts T. Pediatr Neurosurg 1999; 31: 170-176
10. Kadota R. Perspectives on investigational chemotherapy and biologic therapy for childhood brain tumors. J Ped Hematol/ Oncol 1996; 18 (1): 13-22
11. Mandell L, Kadota R, Freeman C, Douglass E, Fontanesi J, Cohen M, Kovnar E, Burger P, Sanford R, Kepner J, Friedman H, Kun L. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional VS hyperfractionated radiotherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43 (5): 959-64

12. López E, Sepúlveda A, Rivera H, Cerecedo F, Hernández I, Ramón G, Diegopérez J, Santacruz E. Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide for the treatment of anaplastic astrocytomas and glioma multiforme: a phase II study. *Arch Med Res* 2000; 31 (2): 186-90.
13. Allen J, Siffert J, Nirenberg A, Jakacki R. A phase I/II study of carboplatin combined with hyperfractionated radiotherapy for brainstem gliomas. *Cancer* 1999; 86: 1064-69
14. Mac Donald D. Temozolomide for recurrent high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2001; 28 (4 S13): 3-12.
15. Delgado H S, López E, Sobrevida de pacientes con astrocitomas de alto grado con quimioterapia neoadyuvante con ICE-temozolomida.
16. O'Reilly SM, Newlands ES, Glaser MG. Temozolomide: a new oral cytotoxic chemotherapeutic agent with promising activity against primary brain tumors. *Eur J Cancer* 1993;29A: 940-2.
17. Newlands ES, O'Reilly SM, Glaser MG. The Charing Cross Hospital experience with temozolomide in patients with gliomas. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 2236-41.
18. López E, Vildósola A, Rivera H, Cerecedo F, Valdez M, Villasís M. Security and maximal doses of fluvastatin in pediatric cancer patients. *Arch Med Res* 1999; 30(2): 128-131.
19. Benesch M, Lackner H, Moser A, Kerbl R, Schwinger W, Oberbauer R, Eder H, Mayer R, Wiegele K, Urban C. Outcome and long-term side effects after synchronous radiochemotherapy for childhood brain stem gliomas. *Pediatr Neurosurg* 2001; 35(4): 173-80.
20. Bouffet E, Raquin M, Doz F, Gentet J, Rodary C, Demeocq F, Chastagner P, Lutz P, Hartmann O, Kalifa C. Radiotherapy followed by high dose busulfan and thiotepa: a prospective assesment of high dose chemotherapy in children with diffuse pontine gliomas. *Cancer* 2000; 88 (3): 685-92
21. GrigsbyP, Thomas P, Swartz H, Fineberg. Irradiation of primary thalamic and brainstem tumors in a pediatric population. A 33-year experience. *Cancer* 1987; 60(12): 2901-6.

22. Marchese M . Malignant astrocytic gliomas in children. *Cancer* 1990; 65: 2771-2778
23. Kernohan J, Sayre G. Tumors of the central nervous system. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1952. Atlas of tumor pathology, sec. 10, vol 35, 37.
24. Hurtado R, Labardini J. Manual de quimioterapia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas de la Nutrición Salvador Zubirán. 1993. México.
25. Kun L. Tumores cerebrales. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. 1997

CÁLCULOS DE LOGARITMO DE RANGO

NITROSUREAS VS CARBO-VCR-FLUVASTATINA

O-E	(O-E) ²	(O-E) ² /E	SUMA
-5.66	32.0356	2.1852387	26.14523
5.6	31.36	23.96	

$$O_1 = 9$$

$$O_2 = 13$$

$$E_1 = 14.66$$

$$E_2 = 7.4$$

$$p < 0.001$$

$$X^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

$$X^2 = 26.14523$$

NITROSUREAS VS ICE

O-E	(O-E) ²	(O-E) ² /E	SUMA
-3	9	1.125	1.4711538
3	9	0.3461538	

$$O_1 = -3$$

$$O_2 = 29$$

$$E_1 = 3$$

$$E_2 = 26$$

$$P = < 0.1$$

$$X^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

$$X^2 = 1.4711538$$

ICE VS ICE TEMOZOLOMIDA

O-E	(O-E) ²	(O-E) ² /E	SUMA
1.56	2.4336	0.0990879	1.2017769
1.62	2.6244	1.102689	

$$O_1 = 23$$

$$O_2 = 4$$

$$E_1 = 24.56$$

$$E_2 = 2.38$$

$$P = > 0.10$$

$$X^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

$$X^2 = 1.2017769$$